Thérapeutiques

Myopathie de Duchenne
Du nouveau pour le saut d'exon

Grâce à l'étude de malades affectés par la myopathie de Becker, une équipe de l'Institut de Myologie apporte de précieuses informations pour le traitement envisagé dans la myopathie de Duchenne **visant à sauter les exons de 45 à 55.**

FRANÇOISE DUPUY-MAURY

© AFM/Christophe Hargoues

© AFM/Christophe Hargoues

> Le saut des exons 45 à 55 reste une piste thérapeutique encourageante, susceptible de s'adresser à 75 % des malades ayant une délétion.

France Piétri-Rouxel /
Chargée de recherche CNRS,
Institut de Myologie.

Parmi les sauts d'exons envisagés pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne, l'un consiste à sauter un bout de l'ARN de la dystrophine allant de l'exon 45 au 55. Comme pour les sauts des exons 51 ou 44 déjà à l'essai chez les malades, l'objectif de cette approche est d'obtenir une protéine plus courte mais fonctionnelle. Or, en étudiant des malades souffrant de dystrophie musculaire de Becker — une forme généralement moins sévère que celle de Duchenne — chez lesquels ce bout de gène fait naturellement défaut, l'équipe de France Piétri-Rouxel de l'Institut de Myologie[1] vient de montrer que le saut de ces onze exons n'est pas anodin[2].

Chez certains de ces malades, la dystrophine raccourcie entraîne une mauvaise localisation d'une protéine appelée nNOS. Au lieu d'être exclusivement dans la membrane des cellules musculaires, toute ou partie de celle-ci se situe dans le cytoplasme, c'est-à-dire au cœur des cellules. Il s'avère qu'elle y affecte alors une seconde protéine, RYR1, qui intervient dans le déclenchement de la contraction musculaire. « Ainsi modifiée, RYR1 perd en efficacité pour exciter le muscle, » résume France Piétri-Rouxel. L'identification de cette cascade d'évènements incite donc à la prudence pour le saut des exons 45 à 55, mais ces travaux sont également sources de bonnes nouvelles.

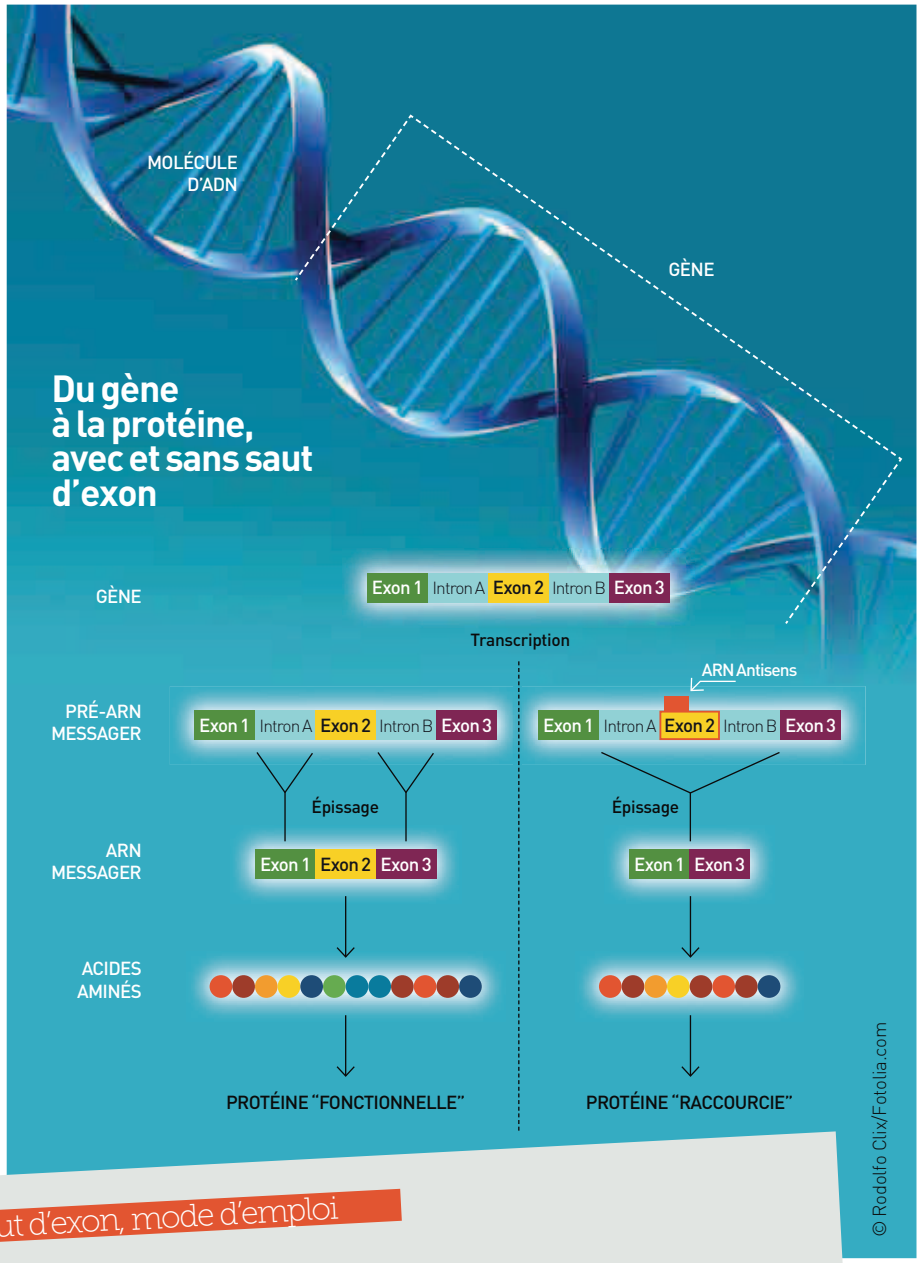
Évaluer l'efficacité d'un traitement

Lorsque la protéine nNOS est uniquement dans la membrane, ou à la fois dans la membrane et dans le cytoplasme des cellules musculaires, les malades présentent une atteinte modérée, voire très modérée. En revanche, si nNOS se situe exclusivement dans le cytoplasme, l'atteinte est sévère. À terme, la localisation de nNOS pourrait donc devenir un indicateur pour évaluer l'efficacité d'un traite-

> Essais

Résultats positifs du saut d'exon mené avec l'éteplirsen

- **En avril dernier,** la société AVI Biopharma a annoncé les résultats positifs de l'essai de phase IIb mené avec l'éteplirsen (AVI-4658) chez des enfants souffrant de myopathie de Duchenne. Cette étude consistait à administrer cette molécule permettant le saut de l'exon 51 du gène de la dystrophine, par voie intraveineuse, une fois par semaine, à la dose de 30 mg/kg pendant six mois.
- **Au terme du traitement,** il a été observé une augmentation de la synthèse de nouvelle dystrophine, avec 22,5 % de fibres musculaires positives, alors qu'elle est nulle avec un placebo. Dans le même temps, AVI Biopharma a évoqué une autre étude toujours en cours également avec l'éteplirsen.
- **Dans cet essai, 20 garçons** âgés de 7 à 13 ans reçoivent 30 mg/kg ou 50 mg/kg de traitement ou un placebo pendant six mois. À mi-parcours, AVI Biopharma indique que l'éteplirsen, même à la dose la plus élevée, n'a pas permis d'augmenter la production de dystrophine de manière statistiquement significative. Cela suggère qu'une durée minimale de traitement est nécessaire pour atteindre un taux notable de dystrophine.



© Rodolfo Clix/Fotolia.com

> Saut d'exon, mode d'emploi

1. Dans une cellule saine, l'ADN qui porte l'information génétique **est recopié**, puis traduit en protéine hors du noyau.
2. La copie de l'ADN n'est pas traduite immédiatement. Elle passe par une étape où la cellule va éliminer certaines parties du message appelées des introns, inutiles pour la fabrication de la protéine. **Seuls les exons seront traduits en protéine.**
3. Dans le cas d'une cellule malade, une mutation existe sur l'un des exons. **Une fois identifié,** l'exon muté va être masqué par des petits éléments appelés ARN antisens et éliminé avec les deux introns qui l'encadrent au moment de la fabrication du messager final.
4. **La protéine fabriquée sera plus courte** mais pourra garder dans certains cas ses fonctions.
5. Le saut d'exon se retrouve naturellement chez les plantes. **Les chercheurs ont adapté le principe à la thérapie génique** en apportant ou en faisant fabriquer par la cellule l'ARN antisens.

ment. En outre, la société biopharmaceutique américaine Armgo™ Pharma, Inc. développe actuellement des composés visant à stabiliser la protéine RYR1 pour des maladies cardiaques et la fatigue musculaire. Or, ceux-ci pourraient à l'avenir intéresser aussi les dystrophies musculaires de Duchenne et Becker. « De fait, même s'il faut rester prudent et s'il faudra sans doute envisager un traitement pharmacologique complémentaire, le saut des exons 45 à 55 reste une piste thérapeutique encourageante, susceptible de s'adresser à 75 % des malades ayant une délétion », conclut France Piétri-Rouxel.

(1) UM76-UPMC/ U974-Inserm / UMR7215-CNRS – Institut de Myologie.
(2) « Variable phenotype of del45-55 Becker patients correlated to nNOSμ mislocalization and RYR1 hypernitrosylation, Human Molecular Genetic », publié en ligne le 15 mai 2012.